

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b> <b>A61K 45/06</b>		<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/69468</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 23. November 2000 (23.11.00)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP00/03943 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 3. Mai 2000 (03.05.00) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 199 21 693.2      12. Mai 1999 (12.05.99)      DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> PAIRET, Michel [FR/DE]; August-Gerlach-Str. 22, D-55442 Stromberg (DE). REICHL, Richard [DE/DE]; Im Hippel 55, D-55435 Gau-Algesheim (DE). WALLAND, Alexander [DE/DE]; Wilhelm-Leuscher-Str. 20, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). BOZUNG, Karl-Heinz [DE/DE]; Hindemithstr. 39, D-55127 Mainz (DE). <b>(74) Anwalt:</b> LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, B Patente, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
<b>(54) Title:</b> NOVEL MEDICAMENT COMPOSITIONS, BASED ON ANTICHOLINERGICALLY EFFECTIVE COMPOUNDS AND BETA-MIMETICS <b>(54) Bezeichnung:</b> NEUARTIGE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS VON ANTICHOLINERGISCH WIRKSAMEN VERBINDUNGEN UND $\beta$ -MIMETIKA <b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to novel medicament compositions, based on anticholinergic compounds and beta-mimetics which are effective on a long-term basis. The invention also relates to a method for producing the same and to their use in the treatment of diseases of the respiratory tract.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von anticholinergisch langwirksamen Verbindungen und langwirksamen <math>\beta</math>-Mimetika, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.</p>			

### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

<b>AL</b>	Albanien	<b>ES</b>	Spanien	<b>LS</b>	Lesotho	<b>SI</b>	Slowenien
<b>AM</b>	Armenien	<b>FI</b>	Finnland	<b>LT</b>	Litauen	<b>SK</b>	Slowakei
<b>AT</b>	Österreich	<b>FR</b>	Frankreich	<b>LU</b>	Luxemburg	<b>SN</b>	Senegal
<b>AU</b>	Australien	<b>GA</b>	Gabun	<b>LV</b>	Lettland	<b>SZ</b>	Swasiland
<b>AZ</b>	Aserbajdschan	<b>GB</b>	Vereinigtes Königreich	<b>MC</b>	Monaco	<b>TD</b>	Tschad
<b>BA</b>	Bosnien-Herzegowina	<b>GE</b>	Georgien	<b>MD</b>	Republik Moldau	<b>TG</b>	Togo
<b>BB</b>	Barbados	<b>GH</b>	Ghana	<b>MG</b>	Madagaskar	<b>TJ</b>	Tadschikistan
<b>BE</b>	Belgien	<b>GN</b>	Guinea	<b>MK</b>	Die ehemalige jugoslawische	<b>TM</b>	Turkmenistan
<b>BF</b>	Burkina Faso	<b>GR</b>	Griechenland		Republik Mazedonien	<b>TR</b>	Türkei
<b>BG</b>	Bulgarien	<b>HU</b>	Ungarn	<b>ML</b>	Mali	<b>TT</b>	Trinidad und Tobago
<b>BJ</b>	Benin	<b>IE</b>	Irland	<b>MN</b>	Mongolei	<b>UA</b>	Ukraine
<b>BR</b>	Brasilien	<b>IL</b>	Israel	<b>MR</b>	Mauretanien	<b>UG</b>	Uganda
<b>BY</b>	Belarus	<b>IS</b>	Island	<b>MW</b>	Malawi	<b>US</b>	Vereinigte Staaten von
<b>CA</b>	Kanada	<b>IT</b>	Italien	<b>MX</b>	Mexiko		Amerika
<b>CF</b>	Zentralafrikanische Republik	<b>JP</b>	Japan	<b>NE</b>	Niger	<b>UZ</b>	Usbekistan
<b>CG</b>	Kongo	<b>KE</b>	Kenia	<b>NL</b>	Niederlande	<b>VN</b>	Vietnam
<b>CH</b>	Schweiz	<b>KG</b>	Kirgisistan	<b>NO</b>	Norwegen	<b>YU</b>	Jugoslawien
<b>CI</b>	Côte d'Ivoire	<b>KP</b>	Demokratische Volksrepublik	<b>NZ</b>	Neuseeland	<b>ZW</b>	Zimbabwe
<b>CM</b>	Kamerun		Korea	<b>PL</b>	Polen		
<b>CN</b>	China	<b>KR</b>	Republik Korea	<b>PT</b>	Portugal		
<b>CU</b>	Kuba	<b>KZ</b>	Kasachstan	<b>RO</b>	Rumänien		
<b>CZ</b>	Tschechische Republik	<b>LC</b>	St. Lucia	<b>RU</b>	Russische Föderation		
<b>DE</b>	Deutschland	<b>LI</b>	Liechtenstein	<b>SD</b>	Sudan		
<b>DK</b>	Dänemark	<b>LK</b>	Sri Lanka	<b>SE</b>	Schweden		
<b>EE</b>	Estland	<b>LR</b>	Liberia	<b>SG</b>	Singapur		

## **Neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von anticholinergisch wirksamen Verbindungen und $\beta$ -Mimetika**

Die vorliegende Erfindung betrifft neurtige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von anticholinergisch langwirksamen Verbindungen und langwirksamen  $\beta$ -Mimetika, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

### Hintergrund der Erfindung

Aus dem Stand der Technik ist bekannt, daß  $\beta$ -Mimetika sowie Anticholinergika als Bronchospamolytika zur Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen – wie z.B. des Asthmas – erfolgreich eingesetzt werden können. Stoffe mit  $\beta$ -sympathomimetischer Wirksamkeit – wie z.B. der ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannte Wirkstoff Formoterol – können bei der Verabreichung am Menschen jedoch mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden sein.

Als zentrale Wirkungen können allgemeine Unruhe, Erregung, Schlaflosigkeit, Angst, Fingerzittern, Schweißausbrüche und Kopfschmerzen auftreten. Dabei schließt die inhalative Anwendung diese Nebenwirkungen nicht aus, sie sind im allgemeinen jedoch etwas geringer als nach peroraler oder parenteraler Anwendung.

Die Nebenwirkungen der  $\beta$ -Sympathomimetika bei der Anwendung als Asthmamittel beruhen aber vor allem auf dem mehr oder weniger ausgeprägten  $\beta_1$ -stimulierenden Wirkungen am Herzen. Sie erzeugen Tachycardie, Herzklopfen, Angina-pectoris-artige Beschwerden sowie Arrhythmien [P.T. Ammon (Hrsg.), Arzneimittelnebenwirkungen und –wechselwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1986, S. 584].

### Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß durch die Kombination eines langwirksamen  $\beta$ -Sympathomimetikums mit einem langwirksamen Anticholinergikum die oben erwähnten Nebenwirkungen deutlich reduziert werden können.

Völlig überraschend konnte dabei ebenfalls gefunden werden, daß sich die bronchospasmolytische Wirkung des langwirksamen Anticholinergikums und des langwirksamen  $\beta$ -Mimetikums in überadditiver Wirkung verstärken.

Mit der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination kann somit eine deutlich verbesserte Wirksamkeit – gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten Einzelsubstanzen und Kombinationen - sowohl bei COPD als auch bei Asthma erwartet werden.

5

Als langwirksame  $\beta$ -Mimetika können in der erfindungsgemäßen

Wirkstoffkombination vorzugsweise folgende Wirkstoffe eingesetzt werden:

Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin,

10 Tolubuterol, 4-Hydroxy-7-[2-[[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon,

1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,

1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,

15 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-

20 2-propylamino]ethanol,

1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol,

5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on,

1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-*tert.*-butylamino)ethanol oder

25 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(*tert.*-butylamino)ethanol, gegebenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

30 Bevorzugt werden als langwirksame  $\beta$ -Mimetika in der erfindungsgemäßen

Wirkstoffkombination eingesetzt Formoterol, Salmeterol,

4-Hydroxy-7-[2-[[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon,

1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,

35 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,

1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol oder

5 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino}ethanol,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

10

Besonders bevorzugt gelangen in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkompositionen als  $\beta$ -Mimetikum Formoterol oder Salmeterol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze zur

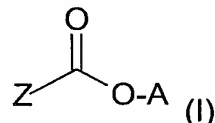
15 Anwendung.

Wie vorstehend genannt, können die langwirksamen  $\beta$ -Mimetika in Form ihrer physiologisch und pharmakologisch verträglichen Salze überführt und eingesetzt werden. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, 20 Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

25 Unter dem Blickwinkel der überadditiven bronchospasmolytischen Wirkung wird insbesondere das Fumarat des Formoterols (abgekürzt mit Formoterol FU) als langwirksames  $\beta$ -Mimetikum bevorzugt. – Dabei kann der Wirkstoff Formoterol als Enantiomeren- bzw. Diastereomerenmischung oder in Form der einzelnen Enantiomere/Diastereomere eingesetzt werden. Von erfindungsgemäß gleichrangig 30 bevorzugter Bedeutung kann als langwirksames  $\beta$ -Mimetikum Salmeterol zum Einsatz kommen, gegebenenfalls in Form seiner Racemate, Enantiomere, von denen das (R)-Enantiomere höchst bevorzugt ist, sowie gegebenenfalls seiner pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

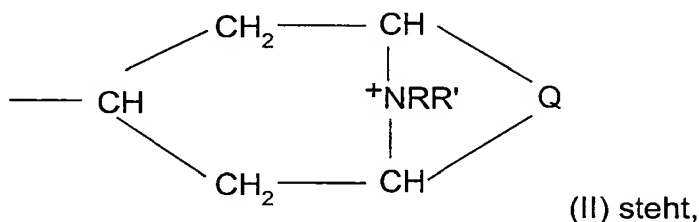
35 Als langwirksame Anticholinergika eignen sich grundsätzlich bereits aus dem Stand der Technik bekannte Verbindungen, wie Glycopyrroniumbromid sowie Ester bi- und tricyclischer Aminoalkohole, wie sie aus der Europäischen Offenlegungsschrift 0 418 716 und der internationalen Patentanmeldung WO 92/16528 bekannt sind und auf die hiermit vollinhaltlich Bezug genommen wird.

Bevorzugt kommen im Rahmen der Erfindung als langwirksame Anticholinergika Glycopyrroniumbromid sowie als Ester bi- und tricyclischer Aminoalkohole die Verbindungen der Formel (I) in Betracht,



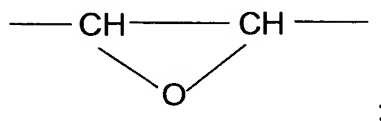
worin

A für einen Rest der allgemeinen Formel (II)



in dem

Q eine der zweibindigen Gruppen  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , oder

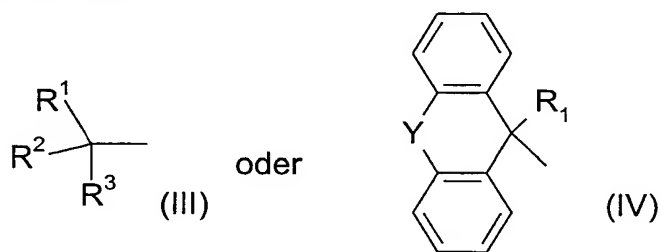


R ein gegebenenfalls halogen- oder hydroxysubstituierter  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylrest,

R' ein  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylrest bedeutet und R und R' gemeinsam auch einen  $\text{C}_4$ - $\text{C}_6$ -Alkylrest bilden können, und

der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent eines Anions X gegenübersteht,

Z für eine der Gruppen



steht,

worin

Y eine Einfachbindung, ein O- oder S-Atom oder eine der Gruppen  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{OCH}_2-$  oder  $-\text{SCH}_2-$  repräsentiert;

5

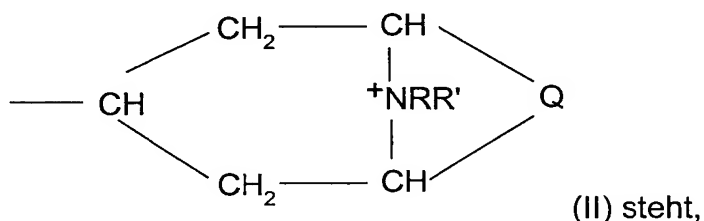
R<sup>1</sup> Wasserstoff, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sein kann;

5 R<sup>2</sup> ein Thienyl-, Phenyl-, Furyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest, wobei diese Reste auch methylsubstituiert, Thienyl und Phenyl auch fluor- oder chloresubstituiert sein können,

R<sup>3</sup> Wasserstoff oder ein Thienyl- oder Phenylrest, der gegebenenfalls durch Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiert sein kann, bedeuten,  
 10 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische.

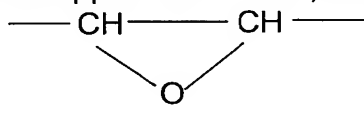
Besonders bevorzugt gelangen im Rahmen der Erfindung als lankgwirksame Anticholinergika Glycopyrroniumbromid sowie als Ester bi- und tricyclischer  
 15 Aminoalkohole die Verbindungen der Formel (I) in Betracht, worin

A für einen Rest der allgemeinen Formel (II)



20 in dem

Q eine der zweibindigen Gruppen -CH = CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder



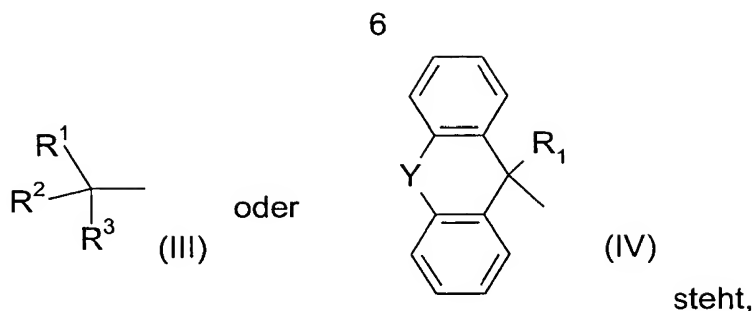
R eine gegebenenfalls durch Fluor oder Hydroxy substituierte Methyl-, Ethyl, oder Propyl-Gruppe,

25 R' Methyl, Ethyl oder Propyl, bevorzugt Methyl, und

der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent eines Anions X ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid gegenübersteht,

30

Z für eine der Gruppen



worin

Y eine Einfachbindung, oder ein O-Atom repräsentiert;

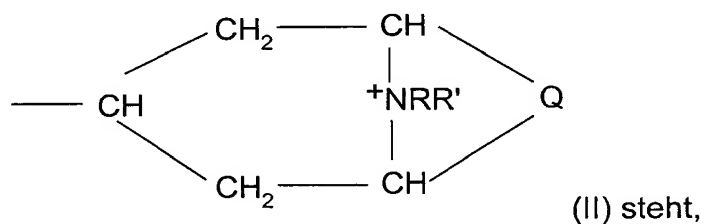
5      R<sup>1</sup>    Wasserstoff, OH, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl, Propyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl oder Hydroxypropyl;

10      R<sup>2</sup>    ein Thienyl-, Phenyl-, oder Cyclohexylrest, wobei diese Reste auch methylysubstituiert, Thienyl und Phenyl auch fluor- oder chloresubstituiert sein können,

15      R<sup>3</sup>    Wasserstoff, oder ein Thienyl- oder Phenylrest, der gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Methyl substituiert sein kann, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Arzneimittelkompositionen, in denen als lankgwirksame Anticholinergika Verbindungen der Formel (I) Verwendung finden, worin

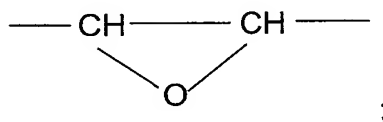
20    A    für einen Rest der allgemeinen Formel (II)



in dem

Q eine der zweibindigen Gruppen -CH = CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder

25



R    Methyl oder Ethyl;

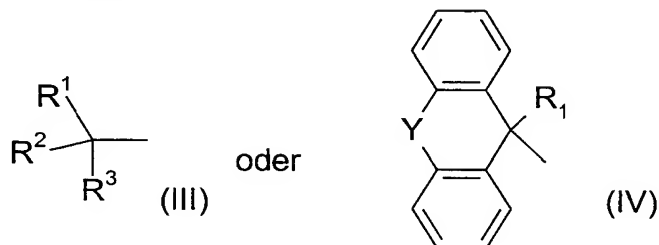
R'    Methyl,



und

der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent des Anions X = Bromid gegenübersteht,

5 Z für eine der Gruppen



steht,

worin

Y ein O-Atom;

R<sup>1</sup> Wasserstoff, OH oder Hydroxymethyl;

10 R<sup>2</sup> ein Thienyl-, Phenyl-, oder Cyclohexylrest;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Thienyl oder Phenylrest,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische.

15 Von den vorstehend genannten Verbindungen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die der 3- $\alpha$ -Konfiguration besonders bevorzugt.

Die beschriebenen anticholinergen Wirkstoffe können gegebenenfalls in Form der reinen Enantiomeren, deren Mischung bzw. Racemate eingesetzt werden.

20 Besonders bevorzugt wird Tiotropium-Salz – insbesondere das Tiotropiumbromid [(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(Hydroxy-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-bromid Monohydrat - abgekürzt Tiotropium BR] - als Anticholinergikum eingesetzt.

25 Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden, soweit nicht anders definiert, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen betrachtet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propyl und Butyl sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt.

30 Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Propyl die beiden isomeren Reste n-Propyl und iso-Propyl, die Bezeichnung Butyl n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl. Gegebenenfalls werden zur Bezeichnung der vorstehend genannten Alkylreste auch gängige Abkürzungen wie Me für Methyl, Et für Ethyl etc. verwendet.

Als Alkoxygruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden, soweit nicht anders definiert, verzweigte und unverzweigte, über ein Sauerstoffatom verbrückte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen betrachtet. Beispielsweise werden genannt: Methoxy, Ethoxy, Propoxy (=Propyloxy) oder Butoxy (=Butyloxy).

- 5 Auch hier sind, sofern nicht anders genannt, von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propoxy und Butoxy sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt.

- Als Alkylengruppen werden verzweigte und unverzweigte Alkylenbrücken mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen betrachtet. Beispielsweise werden genannt: Butylen, Pentylen, Hexylen. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Butylen, Pentylen, Hexylen sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Butylen die Isomeren n-Butylen, 1-Methylpropylen, 2-Methylpropylen, 1.1-Dimethylethylen, 1.2-  
15 Dimethylethylen etc.

Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

- Als Anion X wird, soweit nicht anders genannt im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom,  
20 Jod, Methansulfonat, Fumarat, Citrat bezeichnet.

- Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkompositionen werden vorzugsweise in Form eines Dosierungsaerosols verabreicht – es ist aber auch jede andere Form der parenteralen oder oralen Applikation möglich. Dabei verkörpert die Anwendung von  
25 Dosieraerosolen die bevorzugte Anwendungsform insbesondere bei der Therapie obstruktiver Lungenerkrankungen oder bei der Behandlung des Asthmas.

- Neben der Anwendung in Dosieraerosolen, die auf der Basis von Treibgasen arbeiten, können die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen mittels sog.  
30 Verneblern appliziert werden, mit denen Lösungen pharmakologisch aktiver Stoffe unter hohem Druck so versprüht werden, daß Nebel inhalierbarer Teilchen entstehen. Der Vorteil dieser Vernebler ist, daß auf den Einsatz von Treibgasen völlig verzichtet werden kann.

- 35 Überlicherweise sind die zur Inhalation bestimmten Arzneistoffe in einer wässrigen oder ethanolischen Lösung gelöst, wobei je nach den Lösungseigenschaften der Wirkstoffe auch Lösungsmittelgemische aus Wasser und Ethanol geeignet sind.

Derartige Vernebler sind beispielsweise in der PCT-Patentanmeldung WO91/14468 und in der internationalen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen PCT/EP96/04351 beschrieben, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird. Bei den dort beschriebenen Verneblern, die auch unter der Bezeichnung RespiMat® bekannt sind,

5 werden wirkstoffhaltige Lösungen definierter Volumina unter Anwendung hoher Drucke durch kleine Düsen versprüht, so daß inhalierbare Aerosole mit einer bevorzugten Teilchengröße zwischen 1 und 10, bevorzugt zwischen 2 und 5 Mikrometer entstehen.

10 Als Lösungsmittel für die Arzneimittelzubereitung sind u.a. Gemische geeignet, die beispielsweise Ethanol als Lösungsmittel enthalten.

Weitere Bestandteile des Lösungsmittels sind neben Wasser gegebenenfalls weitere Cosolventien, ebenfalls kann die Arzneimittelzubereitung Geschmackstoffe und  
15 weitere pharmakologische Hilfsstoffe enthalten. Beispiele für Cosolventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester. Cosolventien sind dazu geeignet, die Löslichkeit  
20 von Hilfsstoffen und gegebenenfalls der Wirkstoffe zu erhöhen.

Weitere pharmakologische Hilfsstoffe wie beispielsweise Konservierungsmittel insbesondere Benzalkoniumchlorid, können zugesetzt sein. Die bevorzugte Menge an Konservierungsstoff, insbesondere an Benzalkoniumchlorid liegt zwischen 8 und  
25 12 mg/100 ml Lösung.

Zur Vermeidung von Sprühanomalien können der Wirkstoffkombination Komplexbildner zugesetzt werden. - Geeignete Komplexbildner sind solche die pharmakologisch verträglich sind, insbesondere solche die bereits  
30 arzneimittelrechtlich zugelassen sind. Besonders geeignet sind EDTA, Nitrilotriessigsäure, Zitronensäure und Ascorbinsäure wie auch deren Salze. Besonders bevorzugt ist das Dinatriumsalz der Ethylendiamtetraessigsäure.

Der Anteil der gelösten Wirkstoffkombination an der fertigen Arzneimittelzubereitung  
35 beträgt zwischen 0.001 und 5 % - vorzugsweise zwischen 0.005 und 3 %, insbesondere 0.01 bis 2 %. Die maximale Konzentration des Arzneistoffes ist abhängig von der Löslichkeit im Lösungsmittel und von der erforderlichen Dosierung zur Erzielung der gewünschten therapeutischen Wirkung.

Folgende Zubereitungsformen seien als Formulierungsbeispiel angeführt:

<b>Bestandteile</b>	<b>Zusammensetzung in mg/100 ml</b>
Tiotropium bromid	333.3 mg
Formoterol Fumarat	333.3 mg
Benzalkoniumchlorid	10.0 mg
EDTA	50.0 mg
HCl (1n)	ad pH 3.4

<b>Bestandteile</b>	<b>Zusammensetzung in mg/100 ml</b>
Tiotropium bromid	333.3 mg
Salmeterol Xinafoat	666.6 mg
Benzalkoniumchlorid	10.0 mg
EDTA	50.0 mg
HCl (1n)	ad pH 3.4

5

Daneben können die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen auch in Form eines Pulvers inhaliert werden. Die Herstellung derartiger Darreichungsformen ist aus dem Stand der Technik bekannt. Sie enthalten neben der Wirkstoffkombination entsprechend der vorliegenden Erfindung pharmakologisch unbedenkliche Träger- oder Hilfsstoffe - wie z.B. mikrokristalline Lactose. Die zur Inhalation vorgesehene Dosis kann beispielsweise in Kapseln abgefüllt werden und hat z.B. folgende Zusammensetzung:

10

<b>Bestandteile</b>	<b>Menge</b>
Tiotropiumbromid Hydrat	6 µg
Formoterolfumarat x 2 H <sub>2</sub> O	6 µg
Lactose Monohydrat	ad 25 mg

Experimentelle Befunde

Bronchospasmolytische und kardiovaskuläre Wirkung von Tiotropiumbromid, Formoterolfumarat sowie deren Kombination nach inhalativer Applikation wässriger Lösung mittels Respimat® an narkotisierten Hunden.

5 Material und Methode

18 mischrassige Hunde mit einem Körpergewicht von 27 bis 32 kg. Haltung in Einzel- bzw. Sammelboxen, pelletiertes Standardfutter, letzte Fütterung ca. 15 Stunden vor Versuchsbeginn, Tränkewasser ad libitum.

- 10 Nach Prämedikation mit 2 mg/kg Morphinhydrochlorid i.m. werden 30 mg/kg Pentobarbital-Natrium (Nembutal®) langsam intravenös injiziert. Die Tiere sind mit 1,0 mg/kg i.v. Suxamethonium relaxiert.

Die Tiere werden nach den Intubationen mittels eines Servo-Ventilators 900 C (Fa.

- 15 Siemens) mit Raumluft und Sauerstoff (4:1) beatmet, Frequenz 15/min., Atemvolumen 6 – 8 l/min. Für die Registrierung der Atemmechanik wird der Atemfluß mittels Staudruckrohr (Fleisch Nr. 1), das unmittelbar vor dem Orotrachealtubus installiert ist, einem Differentialdruckaufnehmer und -verstärker DCB-4C bestimmt. Ein Katheter wird in der Trachea und ein zweiter (Ballon-)Katheter im
- 20 Lungenabschnitt des Oesophagus plaziert. Beide werden verbunden mit einem Differenzialdruckaufnehmer und –verstärker zur Bestimmung des transpulmonalen Druckes. Ein Atemmechanik-Rechner (IFD-Mühlheim) ermittelt aus den registrierten Druckwerten den pulmonalen Widerstand (R). Ein Computerprogramm VAS-1 LA (IFD-Mühlheim) bestimmt daraus:

25

$$\text{Pulmonaler Widerstand} = \frac{\text{max. transpulmonaler Druck}}{\text{Atemfluß}}$$

Die Registrierung der Herzfrequenz erfolgt über EKG (Extremitätenableitung II) und Kardiotachometer.

30

Nach einer Aquilibrierungsperiode von 30 min. werden kurzfristige Bronchospasmen durch i.v. Injektion von 10 µg/kg Acetylcholinchlorid erzeugt, die 2 – 3 x innerhalb eines ca. 10 min. Abstands wiederholt werden. Die Testsubstanzen

Tiotropiumbromid, Formoterolfumarat sowie die Kombination beider Substanzen

- 35 werden als wässrige Lösungen mit dem BINEB-Zerstäuber (Respimat®) verabreicht. Die Applikation der Kombination erfolgt mit den Einzelkomponenten in Abstand von ca. 1 min. Bei dem BINEB-System erfolgt der Auslösemechanismus am Ende der

Expirationsphase und die zerstäubte Lösung wird in der folgenden Inspirationsphase per Atempumpe in den Tracheobronchialbaum gedrückt.

### Dosierungen

- 5 Tiotropium Bromid: 3 und 10 µg/15 µl  
 Formoterol Fumarat: 3 und 10 µg/15 µl  
 Tiotropium Bromid + Formoterol Fumarat: 3 + 3 µg bzw. 10 + 10 µg/15 µl

- Die Tabellen 1 – 6 zeigen die Ausgangswerte und die Werte nach  
 10 Substanzbehandlung über die Zeit von 180 min. In den Abbildungen 1 – 2 sind die prozentualen Hemmungen der durch ACh-induzierten pulmonalen Widerstandserhöhungen über die Zeit von 180 min. dargestellt.

### Ergebnisse

- 15 Die Ergebnisse sind in den Tabellen sowie in den Abbildungen dargestellt. 3 und 10 µg Tiotropium Bromid bzw. Formoterolfumarat hemmen den durch intravenöse Injektion von ACh erhöhten Bronchialwiderstand dosisabgestuft und deutlich. Die maximale bronchospasmolytische Wirkung von Formoterol FU tritt mit beiden Dosierungen rasch ein, die von Tiotropium BR verzögert etwa nach 60 min. Die  
 20 Wirkdauer von Formoterol FU ist vor allem mit den niedrigen Dosierungen verhältnismäßig kurz, die des Tiotropium BR erwartungsgemäß, bis zum Versuchsende (180 min.), anhaltend.

- Mit der Kombination von 3 µg Tiotropium Bromid + 3 µg Formoterol FU wird eine  
 25 ausgeprägte, sehr schnell einsetzende Bronchospasmolyse von 90 % erzielt, die bis zum Versuchsende nahezu unverändert anhält. Die protektive Wirkung der Kombination übertrifft die der Einzelkomponenten überaus deutlich, aber auch die Summe der Einzeleffekte von

- 30 3 µg Tiotropium Bromid und 3 µg Formoterol FU. Sie übertrifft, die Effekte von 10 µg Tiotropium Bromid bzw. 10 µg Formoterol Fumarat (vgl. Abbildung 2).

- Tiotropium Bromid alleine hat sowohl mit 3 µg als auch mit 10 µg keinerlei Einfluß auf die Herzfrequenz. Formoterol FU steigert sie hingegen dosisabgestuft und vor  
 35 allem mit der hohen Dosierung maximal um über 90 %. Auch am Versuchsende werden noch Werte von über 80 % gemessen. Mit den Kombinationen 3 + 3 µg, aber

auch 10 + 10 µg Tiotropium Bromid und Formoterol Fumarat sind die Frequenzeffekte deutlich abgeschwächt und liegen unter 30 %.

#### Beurteilung

Mit der Kombination des Anticholinergikums mit dem β–Mimetikum werden

5 gegenüber den Einzelstoffen völlig überraschende Befunde erhoben:

1. der schnelle Wirkungseintritt
2. die lange Wirkungsdauer

10 vor allem aber

3. die überadditive bronchospasmolytische Wirkung und
4. die deutlich geringeren Frequenzanstiege, vor allem mit der hohen Formoteroldosis.

15

Mit dem Kombinationspräparat kann eine deutlich verbesserte therapeutische Wirksamkeit sowohl bei COPD als auch bei Asthma erwartet werden, verbunden mit dem Vorteil der geringeren kardialen Nebenwirkungen.

Tabellen

Tabelle 1: Einfluß von 3 µg Tiotropium Bromid auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels Respi<sup>®</sup>mat, n = 6.

5

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	63,00	67,00	64,00	61,00	63,00	67,00	63,00	66,00
	87,50	87,00	84,00	82,00	87,00	81,00	89,00	87,00	87,00
	86,50	84,00	84,00	89,00	89,00	89,00	84,00	77,00	86,00
	109,50	115,00	115,00	116,00	120,00	121,00	104,00	105,00	105,00
	110,50	119,00	119,00	118,00	110,00	110,00	111,00	110,00	100,00
	85,50	85,00	87,00	90,00	93,00	97,00	97,00	92,00	96,00
<b>Mittelwert</b>	91,00	92,17	92,67	93,17	93,33	93,50	92,00	89,00	90,00
<b>sem</b>	6,80	8,63	8,23	8,45	8,35	8,46	6,40	7,14	5,66

3 µg Tiotropium Bromid, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	-5,26	0,75	-3,76	-8,27	-5,26	0,75	-5,26	-0,75
	87,50	-0,57	-4,00	-6,29	-0,57	-7,43	1,71	-0,57	-0,57
	86,50	-2,89	-2,89	2,89	2,89	2,89	-2,89	-10,98	-0,58
	109,50	5,02	5,02	5,94	9,59	10,50	-5,02	-4,11	-4,11
	110,50	7,69	7,69	6,79	-0,45	-0,45	0,45	-0,45	-9,50
	85,50	-0,58	1,75	5,26	8,77	13,45	13,45	7,60	12,28
<b>Mittelwert</b>	91,00	0,57	1,39	1,81	1,99	2,28	1,41	-2,30	-0,54
<b>sem</b>	6,80	1,99	1,83	2,25	2,72	3,42	2,62	2,53	2,93



Tabelle 2: Einfluß von 10 µg Tiotropium Bromid auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels Respimat®, n = 6.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	79,00	75,00	75,00	77,00	79,00	74,00	75,00	70,00
	87,50	96,00	91,00	88,00	89,00	90,00	85,00	83,00	83,00
	86,50	85,00	80,00	79,00	77,00	76,00	75,00	76,00	87,00
	109,50	104,00	102,00	101,00	101,00	101,00	103,00	103,00	105,00
	110,50	102,00	102,00	102,00	101,00	96,00	101,00	102,00	101,00
	85,50	76,00	75,00	76,00	77,00	74,00	73,00	74,00	74,00
<b>Mittelwert</b>	91,00	90,33	87,50	86,83	87,00	86,00	85,17	85,50	86,67
<b>sem</b>	6,80	4,89	5,17	5,00	4,82	4,60	5,61	5,53	5,75

10 µg Tiotropium Bromid, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	18,80	12,78	12,78	15,79	18,80	11,28	12,78	5,26
	87,50	9,71	4,00	0,57	1,71	2,86	-2,86	-5,14	-5,14
	86,50	-1,73	-7,51	-8,67	-10,98	-12,14	-13,29	-12,14	0,58
	109,50	-5,02	-6,85	-7,76	-7,76	-7,76	-5,94	-5,94	-4,11
	110,50	-7,69	-7,69	-7,69	-8,60	-13,12	-8,60	-7,69	-8,60
	85,50	-11,11	-12,28	-11,11	-9,94	-13,45	-14,62	-13,45	-13,45
<b>Mittelwert</b>	91,00	0,49	-2,93	-3,65	-3,30	-4,14	-5,67	-5,26	-4,24
<b>sem</b>	6,80	4,68	3,84	3,66	4,25	5,23	3,84	3,86	2,70

Tabelle 3: Einfluß von 3 µg Formoterol Fumarat auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels RespiMat®, n = 6.

<b>Herzfrequenz (Schläge/min.)</b>									
	<b>Kontrolle</b>	<b>Minuten nach Applikation</b>							
		<b>1</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>120</b>	<b>180</b>
	94,50	102,00	105,00	129,00	134,00	138,00	134,00	115,00	108,00
	133,00	123,00	140,00	162,00	165,00	159,00	153,00	147,00	140,00
	60,00	67,00	64,00	100,00	95,00	89,00	86,00	88,00	86,00
	80,50	91,00	95,00	110,00	100,00	95,00	94,00	94,00	96,00
	106,50	129,00	137,00	138,00	141,00	145,00	140,00	130,00	130,00
	92,50	107,00	116,00	125,00	126,00	128,00	128,00	120,00	120,00
<b>Mittelwert</b>	94,50	103,17	109,50	127,33	126,83	125,67	122,50	115,67	113,33
<b>sem</b>	10,03	9,19	11,59	8,89	10,71	11,44	10,87	9,02	8,39

<b>3 µg Formoterol Fumarat, % Änderung</b>									
	<b>Kontrolle</b>	<b>Minuten nach Applikation</b>							
		<b>1</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>120</b>	<b>180</b>
	94,50	7,94	11,11	36,51	41,80	46,03	41,80	21,69	14,29
	133,00	-7,52	5,26	21,80	24,06	19,55	15,04	10,53	5,26
	60,00	11,67	6,67	66,67	54,33	48,33	43,33	46,67	43,33
	80,50	13,04	18,01	36,65	24,44	18,01	16,77	16,77	19,25
	106,50	21,13	28,64	29,58	32,39	36,15	31,46	22,07	22,07
	92,50	15,68	25,41	35,14	36,22	38,38	38,38	29,73	29,73
<b>Mittelwert</b>	94,50	10,32	15,85	37,72	36,17	34,41	31,13	24,58	22,32
<b>sem</b>	10,03	3,99	3,99	6,24	5,25	5,28	5,10	5,12	5,36

Tabelle 4: Einfluß von 10 µg Formoterol Fumarat auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels Respimat®, n = 6.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	116,00	153,00	155,00	157,00	159,00	163,00	176,00	152,00
	133,00	145,00	136,00	191,00	204,00	207,00	210,00	209,00	205,00
	60,00	109,00	146,00	152,00	153,00	150,00	149,00	146,00	141,00
	80,50	96,00	120,00	144,00	156,00	156,00	140,00	140,00	130,00
	106,50	105,00	120,00	160,00	158,00	150,00	150,00	145,00	145,00
	92,50	122,00	122,00	130,00	135,00	140,00	140,00	135,00	135,00
<b>Mittelwert</b>	94,50	115,50	132,83	155,33	160,50	160,33	158,67	158,50	151,33
<b>sem</b>	10,03	6,94	5,88	8,32	9,38	9,70	10,83	11,68	11,18

5

10 µg Formoterol Fumarat, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	22,75	61,90	64,02	66,14	68,25	72,49	86,24	60,85
	133,00	9,02	2,26	43,61	53,38	55,64	57,89	57,14	54,14
	60,00	81,67	143,33	153,33	155,00	150,00	148,33	143,33	135,00
	80,50	19,25	49,07	78,88	93,79	93,79	73,91	73,91	61,49
	106,50	-1,41	12,68	50,23	48,36	40,85	40,85	36,15	36,15
	92,50	31,89	31,89	40,54	45,95	51,35	51,35	45,95	45,95
<b>Mittelwert</b>	94,50	27,20	50,19	71,77	77,10	76,65	74,14	73,79	65,59
<b>sem</b>	10,03	11,86	20,70	17,32	17,15	16,44	15,70	15,77	14,42

Tabelle 5: Einfluß der Kombination von 3 µg Tiotropium BR + 3 µg Formoterol FU auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels Respimat®, n = 6.

<b>Herzfrequenz (Schläge/min.)</b>									
	<b>Kontrolle</b>	<b>Minuten nach Applikation</b>							
		<b>1</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>120</b>	<b>180</b>
	107,50	107,00	110,00	112,00	110,00	110,00	110,00	106,00	106,00
	143,00	153,00	162,00	160,00	158,00	154,00	161,00	146,00	145,00
	95,00	106,00	109,00	111,00	121,00	119,00	108,00	114,00	107,00
	95,50	110,00	117,00	129,00	128,00	130,00	129,00	123,00	123,00
	112,00	127,00	120,00	115,00	115,00	104,00	112,00	107,00	96,00
	101,50	100,00	110,00	110,00	112,00	114,00	110,00	101,00	95,00
<b>Mittelwert</b>	109,08	117,17	121,33	122,83	124,00	121,83	121,67	116,17	112,00
<b>sem</b>	7,31	8,07	8,33	7,69	7,31	7,37	8,47	6,73	7,78

<b>3 µg Tiotropium Bromid + 3 µg Formoterol Fumarat, % Änderung</b>									
	<b>Kontrolle</b>	<b>Minuten nach Applikation</b>							
		<b>1</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>120</b>	<b>180</b>
	107,50	-0,47	2,33	4,19	2,33	2,33	2,33	-1,40	-1,40
	143,00	6,99	13,29	11,89	10,49	7,69	12,59	2,10	1,40
	95,00	11,58	14,74	16,84	27,37	25,26	13,68	20,00	12,63
	95,50	15,18	22,51	35,08	34,03	36,13	35,08	28,80	28,80
	112,00	13,39	7,14	2,68	2,68	-7,14	0,00	-4,46	-14,29
	101,50	-1,48	8,37	8,37	10,34	12,32	8,37	-0,49	-6,40
<b>Mittelwert</b>	109,08	7,53	11,40	13,17	14,54	12,76	12,01	7,42	3,46
<b>sem</b>	7,31	2,91	2,87	4,86	5,38	6,41	5,12	5,55	6,23

Tabelle 6: Einfluß der Kombination von 10 µg Tiotropium Bromid + 10 µg Formoterol Fumarat auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels Respimat®, n = 4.

<b>Herzfrequenz (Schläge/min.)</b>									
	<b>Kontrolle</b>	<b>Minuten nach Applikation</b>							
		<b>1</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>120</b>	<b>180</b>
	107,50	107,00	107,00	114,00	117,00	117,00	117,00	116,00	119,00
	143,00	150,00	154,00	171,00	180,00	182,00	181,00	168,00	168,00
	95,00	107,00	107,00	116,00	124,00	127,00	125,00	122,00	126,00
	95,50	116,00	117,00	120,00	127,00	129,00	130,00	120,00	123,00
<b>Mittel-</b> <b>wert</b>	110,25	120,00	121,25	130,25	137,00	138,75	138,25	131,50	134,00
<b>sem</b>	11,29	10,22	11,17	13,64	14,49	14,65	14,50	12,23	11,42

5

<b>10 µg Tiotropium Bomid + 10 µg Formoterol Fumarat, % Änderung</b>									
	<b>Kontrolle</b>	<b>Minuten nach Applikation</b>							
		<b>1</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>120</b>	<b>180</b>
	107,50	-0,47	-0,47	6,05	8,84	8,84	8,84	7,91	10,70
	143,00	4,90	7,69	19,58	25,87	27,27	26,57	17,48	17,48
	95,00	12,36	12,36	22,11	30,53	33,68	31,58	28,42	32,63
	95,50	21,47	22,51	25,65	32,98	35,08	36,13	25,65	28,80
<b>Mittel-</b> <b>wert</b>	110,25	9,63	10,59	18,35	24,56	26,22	25,78	19,87	22,40
<b>sem</b>	11,29	4,77	4,80	4,29	5,44	6,04	5,97	4,61	5,06

Abbildungen

Fig. 1 zeigt den Einfluß von 3 µg Formoterol Fumarat, 3 µg Tiotropium Bromid sowie der Kombination 3 µg Tiotropium Bromid + 3 µg Formoterol Fumarat auf den Bronchialwiderstand narkotisierter Hunde,

5 n = 6.

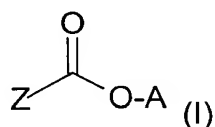
Fig. 2 zeigt den Einfluß von 10 µg Formoterol Fumarat, 10 µg Tiotropium Bromid sowie der Kombination 3 µg Tiotropium Bromid + 3 µg Formoterol Fumarat auf den Bronchialwiderstand narkotisierter Hunde, n = 6.

# Patentansprüche

- 1) Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein langwirksames Anticholinergikum und ein langwirksames  $\beta$ -Mimetikum enthält.

5

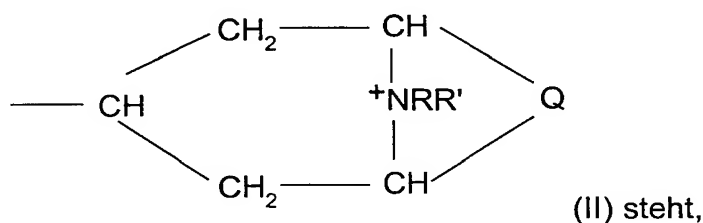
- 2) Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame Anticholinergikum ausgewählt ist aus Glycopyrroniumbromid oder den Estern bi- und tricyclischer Aminoalkohole der Formel (I)



10

worin

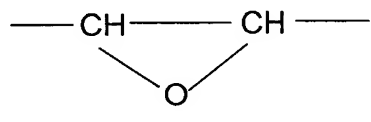
A für einen Rest der allgemeinen Formel (II)



15

in dem

Q eine der zweibindigen Gruppen  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , oder



;

R ein gegebenenfalls halogen- oder hydroxysubstituierter  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylrest,

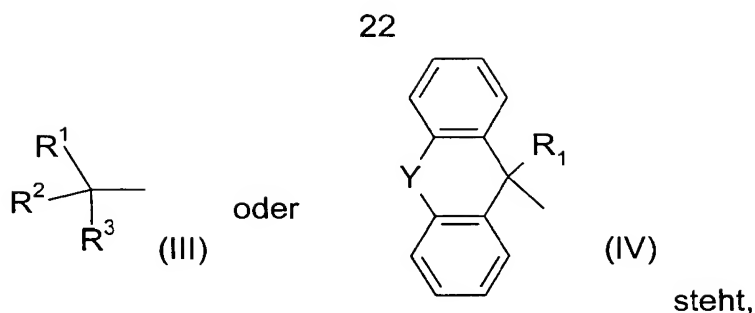
20

R' ein  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylrest bedeutet und R und R' gemeinsam auch einen  $\text{C}_4$ - $\text{C}_6$ -Alkylrest bilden können, und

der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent eines Anions X gegenübersteht,

25

Z für eine der Gruppen



worin

Y eine Einfachbindung, ein O- oder S-Atom oder eine der Gruppen -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -OCH<sub>2</sub>- oder -SCH<sub>2</sub>- repräsentiert;

5

R<sup>1</sup> Wasserstoff, OH, C<sub>1</sub>C<sub>4</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, welches gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sein kann;

10

R<sup>2</sup> ein Thienyl-, Phenyl-, Furyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest, wobei diese Reste auch methylsubstituiert, Thienyl und Phenyl auch fluor- oder chloresubstituiert sein können,

15

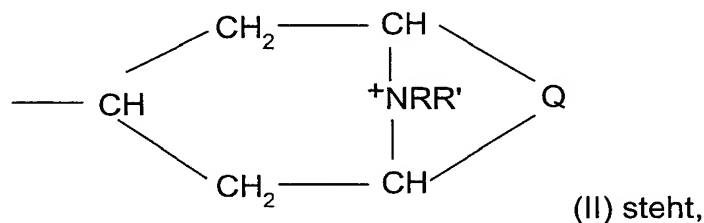
R<sup>3</sup> Wasserstoff oder ein Thienyl- oder Phenylrest, der gegebenenfalls durch Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiert sein kann, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische.

20

- 3) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame Anticholinergikum ausgewählt ist aus Glycopyrroniumbromid oder den Estern bi- und tricyclischer Aminoalkohole der Formel (I), worin

A für einen Rest der allgemeinen Formel (II)

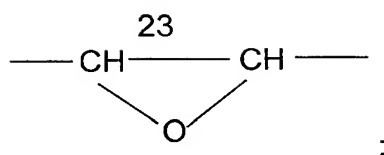
25



in dem

Q eine der zweibindigen Gruppen -CH = CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder



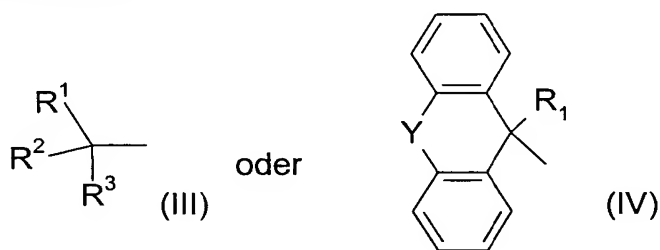


R eine gegebenenfalls durch Fluor oder Hydroxy substituierte Methyl-, Ethyl, oder Propyl-Gruppe,

R' Methyl, Ethyl oder Propyl, bevorzugt Methyl,  
5 und

der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent eines Anions X ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid gegenübersteht,

10 Z für eine der Gruppen



steht,

worin

Y eine Einfachbindung, oder ein O-Atom repräsentiert;

15 R<sup>1</sup> Wasserstoff, OH, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl, Propyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl oder Hydroxypropyl;

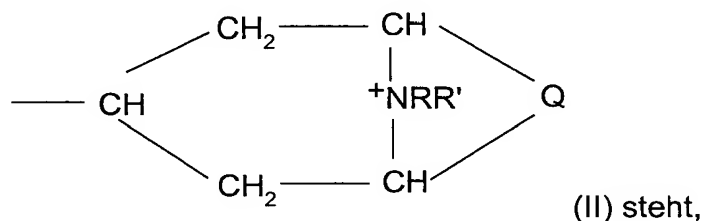
R<sup>2</sup> ein Thienyl-, Phenyl-, oder Cyclohexylrest, wobei diese Reste auch  
20 methylsubstituiert, Thienyl und Phenyl auch fluor- oder chloresubstituiert  
sein können,

R<sup>3</sup> Wasserstoff, oder ein Thienyl- oder Phenylrest, der gegebenenfalls durch  
Fluor, Chlor oder Methyl substituiert sein kann, bedeuten,  
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer  
25 Diastereomere und ihrer Gemische.

24

- 4) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame Anticholinergikum ausgewählt ist aus den Estern bi- und tricyclischer Aminoalkohole der Formel (I), worin

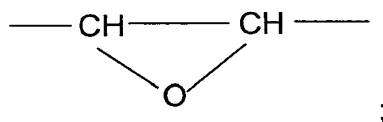
5 A für einen Rest der allgemeinen Formel (II)



in dem

Q eine der zweibindigen Gruppen  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder

10



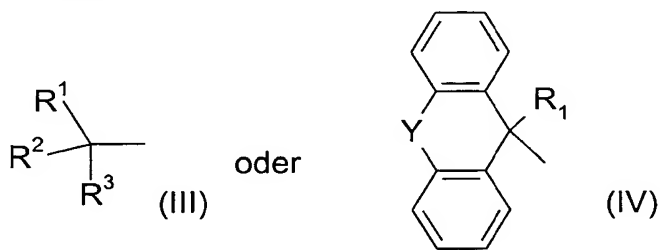
R Methyl oder Ethyl;

R' Methyl,  
und

15

der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent des Anions  $\text{X} = \text{Bromid}$  gegenübersteht,

Z für eine der Gruppen



steht,

20

worin

Y ein O-Atom;

R<sup>1</sup> Wasserstoff, OH oder Hydroxymethyl;

R<sup>2</sup> ein Thienyl-, Phenyl-, oder Cyclohexylrest;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Thienyl oder Phenylrest,

25

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische.

- 5) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame Anticholinergikum ausgewählt ist aus den Salzen des Tiotropiums.
- 5 6) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame Anticholinergikum Tiotropiumbromid ist.
- 7) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6,  
 10 dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame  $\beta$ -Mimetikum ausgewählt ist aus der Gruppe Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tolubuterol,  
 15 4-Hydroxy-7-[2-{{2-{{3-(2-phenylethoxy)propyl}sulfonyl}ethyl}-amino}ethyl]-2(3H)-benzothiazolon,  
 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,  
 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,  
 20 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,  
 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,  
 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,  
 25 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino}ethanol,  
 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on,  
 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-*tert.*-butylamino)ethanol und  
 30 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(*tert.*-butylamino)ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
- 35 8) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame  $\beta$ -Mimetikum ausgewählt ist aus der Gruppe Formoterol, Salmeterol,  
 4-Hydroxy-7-[2-{{2-{{3-(2-phenylethoxy)propyl}sulfonyl}ethyl}-amino}ethyl]-2(3H)-benzothiazolon,

1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,

1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,

1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol und

1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino}ethanol,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

9) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame  $\beta$ -Mimetikum ausgewählt ist aus Formoterol und Salmeterol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

10) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame Anticholinergikum Tiotrobiumbromid und das langwirksame  $\beta$ -Mimetikum Formoterolfumarat ist.

11) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das langwirksame Anticholinergikum Tiotrobiumbromid und das langwirksame  $\beta$ -Mimetikum Salmeterol ist.

12) Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß es eine inhalativ applizierbare pharmazeutische Zusammensetzung ist.

13) Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man ein langwirksames Anticholinergikum und ein langwirksames  $\beta$ -Mimetikum und gegebenenfalls weitere Hilfs- und/oder Trägerstoffe nach an sich bekannten Methoden mischt und konfektioniert.

- 14) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
- 5 15) Verwendung nach Anspruch 14 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Asthma oder COPD.

1/1

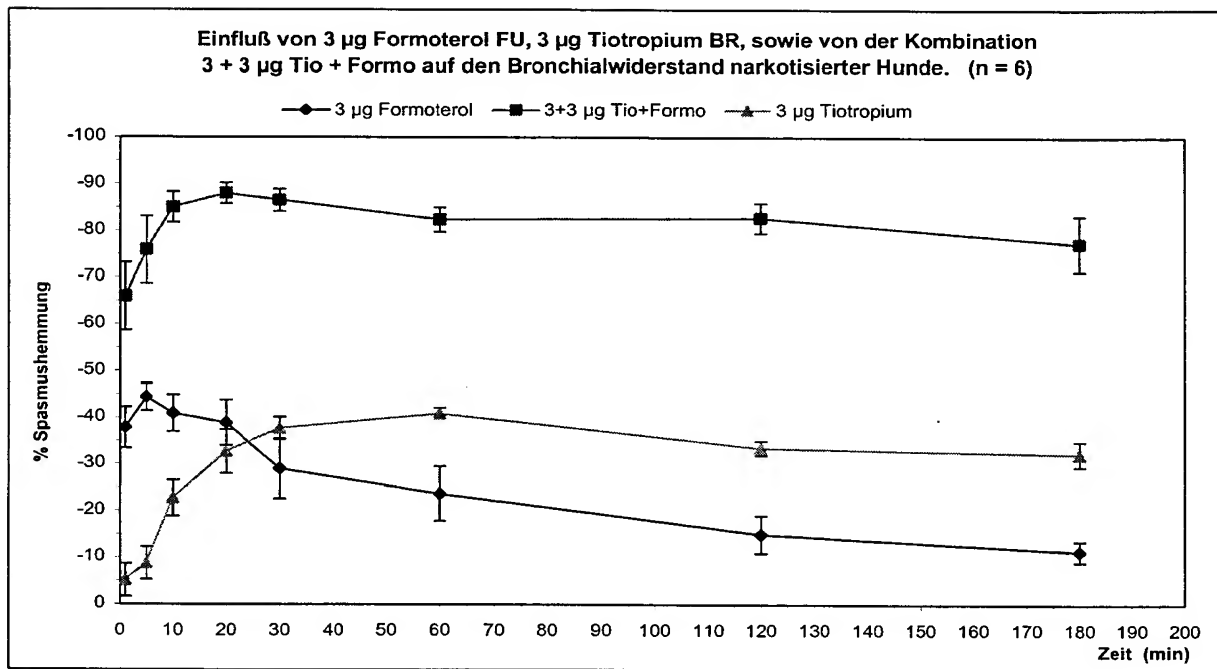


Fig. 1

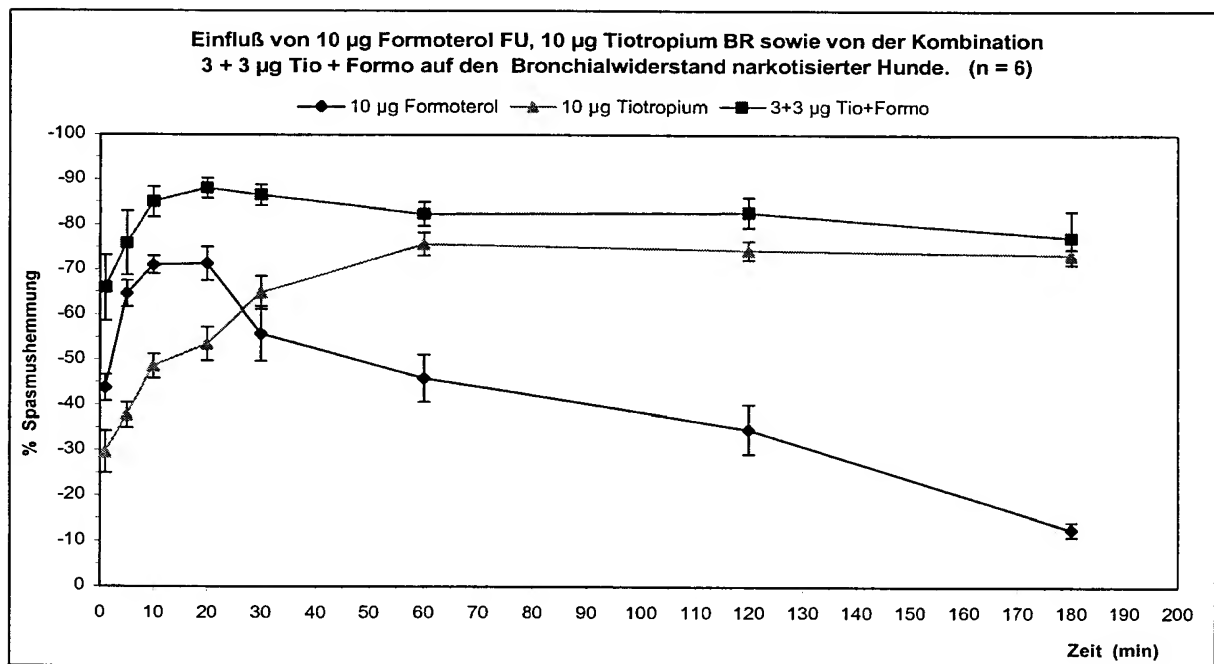


Fig. 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/03943

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K45/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, CHEM ABS Data, CANCERLIT, BIOSIS, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 34871 A (GARVEY DAVID S ; LETTS L GORDON (US); NITROMED INC (US); RENFROE H) 25 September 1997 (1997-09-25) claim 4	1-9, 11-15
P,X	DE 198 47 970 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 20 April 2000 (2000-04-20) claim 11	1-15
X	REES P.J.: "Bronchodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease." EUROPEAN RESPIRATORY MONOGRAPH, (1998) 3/7 (135-149). , XP000937584 page 142, paragraph 5 - paragraph 6; figure 8	1-4, 7, 12-15
	---	
	--- --/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 September 2000

Date of mailing of the international search report

21/09/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherste, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/03943

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BARNES P J: "Chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities for drug development" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES,GB,ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, vol. 19, no. 10, October 1998 (1998-10), pages 415-423, XP004156947 ISSN: 0165-6147 page 416, column 2, paragraph 1 -----	1,12-15



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/03943

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9734871 A	25-09-1997	US 5824669 A	20-10-1998
		AU 2533697 A	10-10-1997
		CA 2248800 A	25-09-1997
		EP 0904266 A	31-03-1999
		JP 2000509016 T	18-07-2000
DE 19847970 A	20-04-2000	AU 6337099 A	08-05-2000
		WO 0023037 A	27-04-2000

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**

IPK 7 A61K45/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, EMBASE, CHEM ABS Data, CANCERLIT, BIOSIS, PAJ, WPI Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 34871 A (GARVEY DAVID S ; LETTS L GORDON (US); NITROMED INC (US); RENFROE H) 25. September 1997 (1997-09-25) Anspruch 4 ---	1-9, 11-15
P,X	DE 198 47 970 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 20. April 2000 (2000-04-20) Anspruch 11 ---	1-15
X	REES P.J.: "Bronchodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease." EUROPEAN RESPIRATORY MONOGRAPH, (1998) 3/7 (135-149). , XP000937584 Seite 142, Absatz 5 - Absatz 6; Abbildung 8 --- -/-	1-4,7, 12-15



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. September 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/09/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Leherte, C

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>BARNES P J: "Chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities for drug development"</p> <p>TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES,GB,ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE,</p> <p>Bd. 19, Nr. 10, Oktober 1998 (1998-10), Seiten 415-423, XP004156947 ISSN: 0165-6147 Seite 416, Spalte 2, Absatz 1</p> <p>-----</p>	1,12-15

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

**PCT/EP 00/03943**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9734871 A	25-09-1997	US 5824669 A	20-10-1998
		AU 2533697 A	10-10-1997
		CA 2248800 A	25-09-1997
		EP 0904266 A	31-03-1999
		JP 2000509016 T	18-07-2000
DE 19847970 A	20-04-2000	AU 6337099 A	08-05-2000
		WO 0023037 A	27-04-2000